ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

NECKER - ENFANTS - MALADES

ANNÉE 1975

N° 109

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur Jean-Daniel MICHEL

né le 31 Octobre 1942 à Saint-Gaudens (31)

Présentée et soutenue publiquement le

Bisalbuminémie Familiale

à propos d'une nouvelle famille française

Président : Monsieur le Professeur J.-P. SOULIER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0021

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

NECKER - ENFANTS - MALADES

ANNÉE 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur Jean-Daniel MICHEL

né le 31 Octobre 1942 à Saint-Gaudens (31)

Présentée et soutenue publiquement le

Bisalbuminémie Familiale

à propos d'une nouvelle famille française

Président : Monsieur le Professeur J.-P. SOULIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme,

Je te dédie ce travail.
Qu'il ne soit qu'une étape sur la longue
route qu'il nous reste à parcourir ensemble.

A mes Parents,

Si je peux aujourd'hui arriver au terme de
cette longue entreprise, c'est grâce à vous
et à votre aide continue.

A Monsieur le Professeur J.P. SOULIER

Professeur Titulaire de la Chaire d'Hématologie
à la Faculté Necker Enfants Malades

Directeur du Centre National de la Transfusion
Sanguine.

Vous avez bien voulu accepter de
présider cette thèse.

Nous vous remercions de votre accueil
et de votre extrême bienveillance.

Permettez-nous de vous exprimer
notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur J.M. FINE

Chef du Laboratoire d'Immuno-Chimie au
Centre National de la Transfusion Sanguine

Vous avez bien voulu vous intéresser à notre observation et effectuer le typage de cet allotype de l'albumine.

Nous vous remercions de plus pour tous les conseils que vous nous avez donnés.

A Monsieur le Docteur COTONI

Ancien Chef de Clinique Pédiatrique à la Faculté de Paris

Chef du Service de Pédiatrie A au Centre Hospitalier de La Rochelle.

Les quelques mots d'une dédicace ne peuvent suffire à vous remercier pour tout ce que nous vous devons.

Interne plusieurs années dans votre service, c'est à vous que je dois mes connaissances en pédiatrie.

A vos côtés, j'ai appris ce que pouvait être la clinique lorsque celle-ci est appuyée par de grandes connaissances.

A Monsieur le Docteur VINCENEUX

Assistant du Service de Pédiatrie A au Centre Hospitalier de La Rochelle

Auprès de vous, la discussion de problèmes de pédiatrie et de néo-natalogie en particulier a toujours été des plus profitables.

A Madame GERMAIN

Chef du Laboratoire de Chimie du Centre Hospitalier de La Rochelle

A Madame NOEL

Adjoint du Laboratoire de Chimie du Centre Hospitalier de La Rochelle

Vous avez bien voulu accepter d'effectuer dans votre laboratoire les premières analyses de cette observation.

Nous vous remercions de votre aide et de vos conseils.

Au Docteur Olivier KOURILSKY

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Paris

En témoignage de notre longue amitié.

A mes camarades d'internat dans le service de Pédiatrie

Docteur Evelyne BOUDOU
Docteur Henri PECOUT
Docteur Hervé COMPAIN
Docteur Guy DEVAUD

et à tous mes camarades d'Internat.

A Mademoiselle TABARD

Surveillante du Service de Pédiatrie A

A Mademoiselle BRILARD

Secrétaire du Service de Pédiatrie A

Au personnel du Service de Pédiatrie A - Prématurés

A Mademoiselle RAIDOUYER

Surveillante du Service des Prématurés

Pour votre précieuse aide technique.

BISALBUMINEMIE FAMILIALE

A PROPOS D'UNE NOUVELLE FAMILLE FRANÇAISE

-:-:-

SOMMAIRE

-:-

	Pages
INTRODUCTION	1
OBSERVATION	3
ETUDE DE LA LITTERATURE	9
HISTORIQUE	10
ETUDE IMMUNOLOGIQUE	22
ETUDE GENETIQUE	24
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	26
ETUDE CHIMIQUE	27
BISALBUMINEMIES TRANSITOIRES	28
DISCUSSION	31
CONCLUSIONS	34
BIBLIOGRAPHIE	I à XII

- INTRODUCTION -

-:-:-

Comme un certain nombre d'autres protéines du plasma humain, l'albumine est susceptible de présenter des variantes génétiques appelées allotypes de l'albumine.

Les bisalbuminémies familiales, d'une extrême rareté, correspondent à une expression hétérozygote des gènes synthétisant deux allotypes différents de l'albumine.

Ces variantes allotypiques de l'albumine n'ont qu'une expression électrophorétique : il s'agit de la présence à l'électrophorèse à pH 8,6 de deux bandes distinctes d'albumine (SCHEURLEN, 1955). Elles n'ont aucune manifestation clinique.

Elles sont à distinguer des bisalbuminémies transitoires. Ces dernières ont été décrites à l'occasion de processus morbides ayant entraîné le plus souvent une antibiothérapie à fortes doses. Elles sont transitoires et la composante familiale manque.

En France, un premier cas de bisalbuminémie familiale a été décrit par SAIDOR en 1965. En 1970, FINE a présenté huit cas de variantes allotypiques de l'albumine dont pour un au moins, la preuve familiale a pu être faite.

Nous rapportons ici l'observation d'une bisalbuminémie familiale découverte à l'occasion de l'hospitalisation d'un enfant de neuf mois pour un syndrome néphroanémique.

§ §
§

- OBSERVATION -

-:-:-

L'enfant FON... Laurent, né le 5-1-1974, est hospitalisé dans le Service de Pédiatrie A (Dr COTONI, C.H. de La Rochelle), à l'âge de 9 mois pour un syndrome néphro-anémique.

C'est le dernier né d'une famille comprenant déjà deux garçons.

L'examen clinique ne met en évidence, à côté des signes propres au syndrome néphro-anémique , qu'un certain retard pondéral et moteur. En effet, l'enfant ne tient pas encore assis et ne pèse que 7,8 kg (normale pour l'âge : 8,8 kg).

Son poids de naissance était de 3,8 kg.

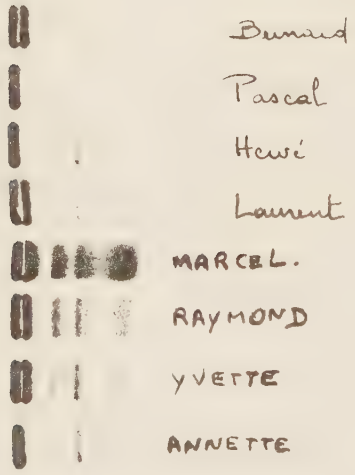
Ce retard semble n'être qu'un simple retard d'apparition du tonus d'origine familiale puisque ses frères auraient accusé le même retard, pour le rattraper ensuite.

C'est donc à l'occasion de cette hospitalisation que fut découverte cette bisalbuminémie.

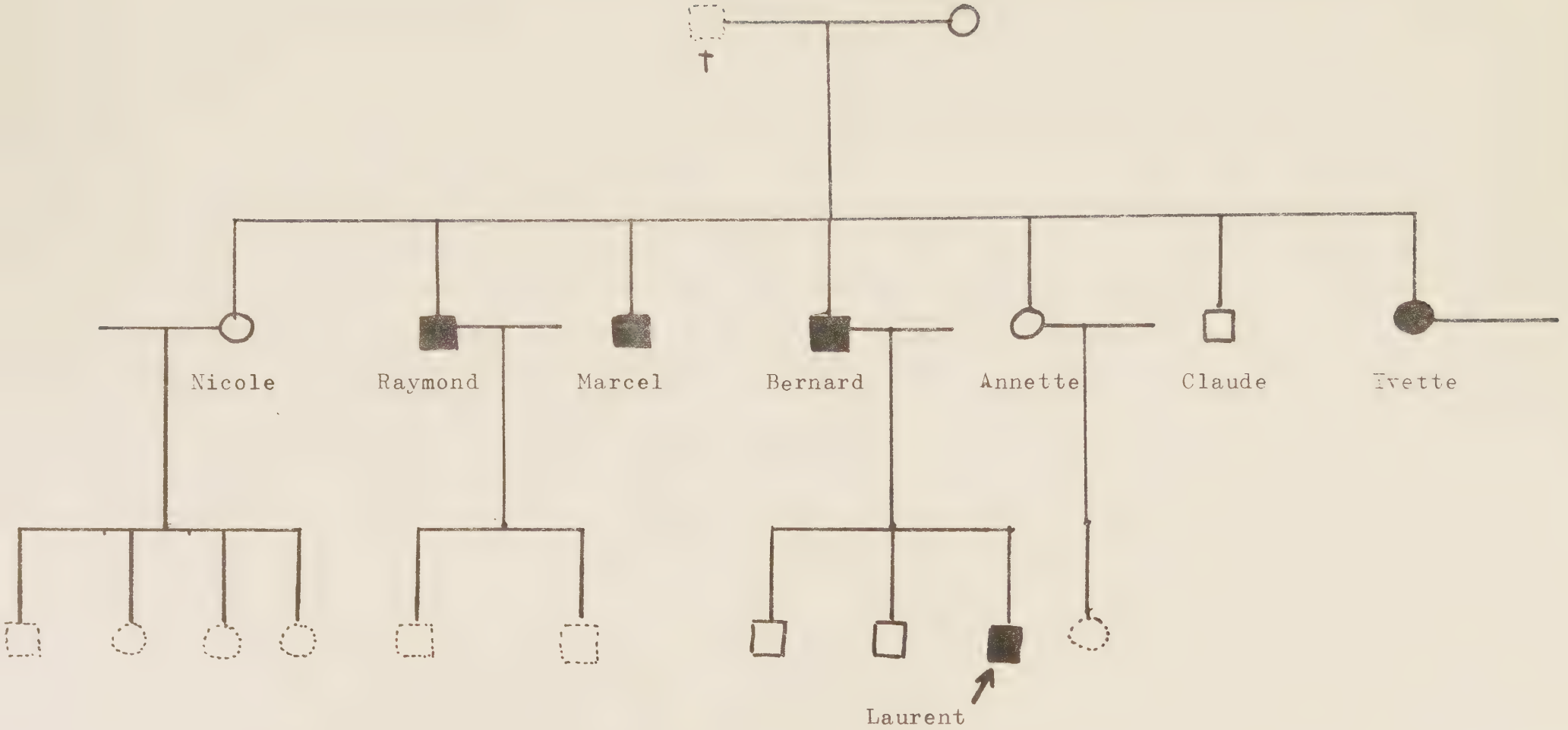
TECHNIQUE

- support : Cellogel
- tampons : TRIS + Véronal + Véronal Na f.i. 0,05 pH 8,8 (7,20 g + 1,84 g + 10,30 g pour 1000 ml)

Par la même technique, il fut possible de retrouver d'autres cas dans la famille ainsi que le montre l'arbre généalogique.



ELECTROPHORESE DES SERUMS
SUR CELLOGEL A Ph 8.8



ARBRE GENEALOGIQUE

en pointillés : individus non explorés

en noir : individus porteurs du trait

Raymond	24 - 23	2	5	6	12	72
Marcel	23 - 22	2	5	7	12	71
Bernard	23 - 22	2	5	7	13	72
Laurent	22 - 20	2	4,5	6	9,5	64
Yvette	21 - 20	2	5	8	13	69

Albumine α1 α2 β γ Total : g °/$_{oo}$

Les autres porteurs du trait sont donc :

FOH... Raymond

31 ans. Taille : 1,72 m. Poids : 61 kg.
Est en bonne santé.
Pas d'antécédents particuliers.
Marié, deux enfants en bonne santé (ces deux enfants n'ont pu être explorés).

FON... Marcel

30 ans. Taille : 1,70 m. Poids : 66kg.
Célibataire en bonne santé.

FOH... Bernard

28 ans. Taille : 1,63 m. Poids : 62 kg.
Père du propositus.
En bonne santé, pas d'antécédents particuliers.

GER... Yvette

21 ans. Taille : 1,61 m. Poids : 50 kg.
Pas d'enfants, en bonne santé.

Comme cela est le plus souvent rencontré, la fraction anormale de l'albumine est représentée par une albumine qui migre moins vite que l'albumine normale à l'électrophorèse.

De la même façon, les deux fractions de l'albumine sont sensiblement dans le rapport 1/1, et le taux total de l'albumine est normal.

Il n'y a aucune modification des autres fractions du protidogramme, et les protides totaux sont donc à un taux normal.

§ §
§

- REVUE DE LA LITTERATURE -

:-:-

HISTORIQUE

-:-

SCHEURLEN, en 1955, décrivit la première variation génétique de l'albumine.

Il trouva en effet, à l'électrophorèse du sérum d'une femme atteinte de diabète, à côté de la bande normale de l'albumine, une deuxième bande qui migrait moins vite.

En fait, chez cette malade, cette bisalbuminémie fut transitoire, mais elle fut retrouvée de façon permanente dans le sérum de son père, de son frère, et de son fils, montrant le caractère génétique de cette anomalie.

La preuve de la transmission génétique de ces variantes de l'albumine fut fournie par l'étude d'autres familles bisalbuminémiques :

- KNEDEL (1957-1958) présentant le cas d'un enfant de quinze ans souffrant d'une hépatite virale qui présentait, ainsi que sa mère, sa soeur, sa grand'mère maternelle et un oncle maternel un double pic d'albumine à l'électrophorèse ;
- NEHNSTEIL et BECHT, 1957 ;
- WUHRMANN, 1958 ;
- BENNHOLD, 1958 ;
- OTT, 1958 ;
- SCHEURLEN, 1958 ;
- EARLE, 1958-1959 ;
- HUTT, 1958-1959 ;
- SCHMID, 1958-1959 ;
- GITLIN, 1958-1959 ...

Le premier cas français fut rapporté en 1965 par SAIDOR. La grand'mère maternelle, la mère et deux de ses enfants étaient porteurs du trait.

Dans tous ces cas, la fraction anormale était représentée par une albumine qui migrait moins vite que l'albumine normale.

Le fait particulier était que les deux fractions de l'albumine étaient dans le rapport 1/1 et que le taux total de l'albumine était dans les limites de la normale.

Parallèlement à ces descriptions, WIEME en 1960-62, TARNOKY et LESTAS en 1964, découvrirent une variante rapide dans des familles européennes.

Une étude systématique de ces bisalbuminémies fut entreprise en 1966 par MELARTIN et BLUMBERG qui étudièrent cette variation génétique de l'albumine dans les tribus indiennes de l'Amérique du Nord.

Ainsi, dans la tribu des Naskapi de la province du Québec, les auteurs découvrirent une variante rapide. Celle-ci, appelée variante Naskapi, était assez fréquente puisque, parmi 151 indiens, 37 étaient porteurs du trait avec apparemment un homozygote. En effet, ce sujet ne présentait à l'électrophorèse qu'une albumine qui migrait plus vite que l'albumine normale.

Cela permettait de penser que le gène mutant avait une fréquence de 0,13 dans ce groupe ethnique.

Une fréquence similaire fut trouvée dans la tribu des "Nearby Montagnais" qui présentaient entre autres deux homozygotes.

Dans les tribus Athaboscan et Tlîngit de l'Alaska, les fréquences relatives du gène étaient de 0,28 et de 0,005.

Parmi les Sioux qui furent testés, la fréquence était de 0,007.

Par contre aucun exemple ne fut trouvé parmi :

- 192 indiens péruviens,
- 444 esquimaux de l'Alaska,
- 365 indiens de la tribu canadienne Haida.

Une autre variante rapide fut détectée en 1967 par BELL dans une famille d'indiens Cree de l'Alberta au Canada.

De leur côté, POLESKY et ROKALA en 1967, trouvèrent une variante rapide parmi les tribus Ojibova et Blackfoot au Nord du Minesota. La fréquence du gène était de 0,03 environ.

La même année, MELARTIN trouvé que dix des cent quatre-vingt cinq sérums obtenus dans des communautés Mestizo du Mexique contenaient une variante, appelée variante Mexico, qui migrait entre l'albumine normale et l'albumine lente la plus souvent observée en Europe.

En 1967, WEITKAMP chercha si toutes ces albumines variantes ne pouvaient se grouper en différentes classes.

Pour ce faire, il compara la motilité électrophorétique de dix-neuf albumines variantes provenant de dix-neuf familles n'ayant aucun lien de parenté.

Il y avait ainsi :

- 15 albumines d'origine européenne
- 3 albumines d'origine indienne
- 1 d'origine inconnue.

A l'issue de cette comparaison, ces dix-neuf variétés pouvaient se grouper en cinq classes :

- très lente,
- lente,
- rapide,
- plus rapide,
- très rapide.

Ces différentes motilités électrophorétiques furent étudiées en électrophorèse en gel d'amidon avec deux systèmes tampons :

. le premier, employait l'acétate d'éthylène-diamine tetraacétique acide de sodium (pH = 5,0)

. le second, 0,03 M tris (hydroxymethyl) aminomethane, 0,043 M methylenediaminetetraacétique acide, 0,27 M acide borique (pH = 6,4).

Conjointement à cette comparaison des motilités électrophorétiques, WEITKAMP étudiait la liaison génétique du locus de l'albumine et de celui du Gc protein.

Afin d'essayer de préciser encore plus le classement des différentes albumines variantes, WEITKAMP en 1969, compara les diverses albumines en utilisant quatre systèmes électrophorétiques différents.

Les deux premiers étaient, à quelques différences techniques près, ceux utilisés en 1967.

Les deux autres systèmes employaient l'acétate de cellulose comme support et comme tampons :

. 0,031 M acétate de sodium et 0,004 M E.D.T.A. (pH = 5) pour l'un,

. et pour l'autre : 0,01 M acide diethylbarbiturique et 0,05 M diethylbarbiturate de sodium (pH = 8,6)

Dans ces conditions, WEITKAMP put grouper 35 albumines variantes en huit classes.

En outre, d'autres études de masse furent effectuées parmi les indigènes de Nouvelle-Guinée.

Ainsi, en 1969, WEITKAMP, SHREFFLER et SAAVE, découvrirent parmi 724 indigènes de villages fort éloignés les uns des autres, de Nouvelle-Guinée, sept personnes porteuses de bisalbuminémie.

De même, MAC DERMID en 1971, testant 1508 personnes de la population indoue, a pu isoler trois variantes en utilisant des systèmes électrophorétiques à pH = 5,0 et pH = 6,9.

Actuellement, le groupage des diverses albumines variantes se fait toujours par comparaison de leur motilité électrophorétique.

Plusieurs systèmes électrophorétiques sont utilisés. Ainsi par exemple :

- WEITKAMP en 1973 utilise :
  - en gel d'amidon trois systèmes tampons :
    * acétate E.D.T.A. pH = 5,0
    * tris lithium succinate citrate pH = 6
    * tris E.D.T.A. borate pH = 6,9

- PORTA (1973) :
  - acétate de cellulose avec des tampons variant de pH = 8,6 à pH = 9,25

Etudiant ainsi cinquante albumines variantes dans les systèmes électrophorétiques décrits ci-dessus, WEITKAMP en 1973 a pu les grouper en vingt-trois types.

Ces différentes albumines variantes provenaient de diverses régions du monde, comme le montre le tableau suivant.

Comparant ses résultats avec ceux de PORTA étudiant trente-sept échantillons provenant d'Italie et des Somalies, WEITKAMP put isoler un vingt-quatrième type.

Cette comparaison est basée sur le fait que deux variantes sont différentes s'il existe :

- soit de petites différences de motilité dans plusieurs systèmes électrophorétiques ;
- soit une seule différence, mais importante dans un seul système électrophorétique.

Type d'albumine	Origine	Mobilites électrophorétiques en mm, à pH : 5,0	6,0	6,9
1 - RS 1	Somali	16,5	8,0	3,0
2 - Pollibauer	Hollande	16,5	8,0	5,0
RS III	Somali	16,0	8,0	4,5
MI/MI	Italie	17,0	8,0	5,0
nº 3366	France	17,0	8,0	4,5
3 - Belém I	Brésil	14,5	9,5	5,0
4 - B (famille 10)	Europe	13,5	7,0	7,5
nº 2262	France	13,5	7,0	8,0
nº 2836	France	13,5	7,0	8,0
nº 2968	France	13,5	7,0	7,5
nº 3006	France	13,5	7,0	8,0
nº 4014	France	13,5	7,0	7,5
nº 34 249	France	13,5	7,0	7,5
SO/SO (Gi. Pa.)	Italie	13,5	7,0	7,5
VR/VR (Bi. Gi.)	Italie	13,5	7,0	7,5
VR/VR (Ag. Di.)	Italie	13,5	7,0	7,5
VR/VR (Pi. Al.)	Italie	13,5	7,0	7,5
5 - Roma	Italie	13,5	10,0	6,5
6 - nº 3433	France	13,0	7,5	5,0
Gainesville	Descendant d'Européens	13,0	7,0 (7,5)	4,5 (5,0)
7 - Paris (famille II)	France	12,5	7,0	4,0
8 - Afghanistan	Afghanistan	10,5	8,0	8,0

NHD 359	Hindu (Inde)	10,5	8,0	8,0
NDH 442	Jat Hindu	10,5	8,0	8,0
9 - Santa Ana	Mexico	7,0	4,5	6,5
10 - SO/BS	Italie	6,5	2,5	6,0
MI/NO I	Italie	7,0	2,0	6,0
SO/SO (Do. Fa.)	Italie	6,5	2,0	5,5
11 - Cartago	Descendant espagnol	6,5	6,0	4,0
Etie	U.S.*	6,5	6,0	4,0
VR/VR (CI.Da.)	Italie	6,5	6,0	4,0
12 - Xavante	Indiens du Brésil	4,0	0	0
13 - PUshtoon	Afghanistan	3,5 (4,0)	3,5	broad (3,0)
14 - Cayemite	Haïti		2,0	3,0
15 - Mexico	Indiens du Mexique	3,5	3,5	4,0
16 - Uinba	Nouvelle-Guinée	3,0	0	0
17 - Yanomama-2	Indiens du Brésil	0	0	3,0
18 - Medan	Malaisie	3,5	0	broad
19 - Maku	Amérique du Sud	5,0	3,0	7,0

20 - New Guinea **	Indigènes de Nouvelle-Guinée	6,5	6,5	3,0
MAP 6/27	Indigènes de Nouvelle-Guinée	6,5	6,5	3,0
PAR 5, 188,255	"	6,5	6,5	3,0
Westcott	U.S. ***	6,5	6,5	3,0
21 - Makiritare 3	Brésil	6,5	5,0	3,0
22 - Naskapi	Indiens d'Amérique du Nord	7,5	7,5	6,0
23 - Gent (famille 17)	Europe	8,5	10,5	7,0
MI/MI 2	Italie	8,5	11,0	7,0
MI/PV 3	Italie	8,5	10,0	7,0
MI/MI 5	Italie	8,5	10,5	7,0
MI/MI 6	Italie	8,5	10,5	7,0

* De descendance irlandaise, espagnole, et française.

** Nouvelle Guinée : famille 27, et Reading, famille 28.

*** De descendance anglaise et d'indien américain.

Lorsque deux valeurs sont indiquées, celles-ci furent obtenues dans différents gels. La première valeur est à comparer à celles obtenues avec les variantes situées au-dessus ; la valeur écrite entre parenthèses est à comparer avec celles situées en-dessous.

WEITKAMP, 1973

L'étude du tableau précédent permet donc d'isoler les variantes exclusivement rencontrées en Europe :

Type 2 - POLLIBAUER — Origine hollandaise décrite par GEERDINK (non publiée)

MI/MI — Origine italienne décrite par PORTA, 1973

nº 3366 — France FINE (non publiée)

Type 4 - Type B — Suisse - Noervège
Danemark - Suède
Allemagne - Angleterre
Italie
WEITKAMP (1967 (1969
PORTA 1973

nº 2262, 2836, 2968, 3006
Origine : France
FINE (non publiée)

nº 4014, 34249 — Origine : France
FINE, 1970

Type 5 - Roma — Italie PORTA, 1973

Type 6 - nº 3433 — France FINE, 1970

Type 7 - Paris — France SANDOR (in WEITKAMP, 1973)

Type 10 -	SO/BS	Italie	PORTA, 1972
	MI/MI I SO/SO (Do. Fa.)	Italie	PORTA, 1973
Type 11 -	VR/VR (Ci. Da.)	Italie	PORTA, 1973
Type 23 -	Gent	Origine danoise, belge	WEITKAMP, 1967
		Origine italienne	PORTA, 1972
	MI/MI 2 MI/MV 3 MI/MI 5 MI/MI 6	Italie	PORTA, 1973

* *
*

ETUDE IMMUNOLOGIQUE

-:-:-

EARLE, en 1959, essaya de trouver une différence immunologique entre les deux albumines d'une bisalbuminémie et l'albumine normale. Il utilisa un anti sérum albumine normale en immunodiffusion contenant chacune de ces fractions. Il ne trouva aucune différence, les trois réactions étant identiques entre elles.

ROBINS, en 1963, suspecta une différence immunologique quand il trouva un aspect déchiqueté aux extrémités de l'arc de précipitation de l'albumine lorsque l'immunoélectrophorèse était faite en utilisant un sérum bisalbuminémique très dilué. Un tel aspect n'était pas observé avec de semblables dilutions de sérum normal.

Toutefois de semblables aspects peuvent être observés dans une simple réaction antigène-anticorps lorsqu'il existe un grand excès d'anticorps.

PAYNE et DICKINSON, en 1967, cherchèrent s'il était possible que l'albumine variante ait gagné un déterminant antigénique pouvant être la conséquence de la substitution de l'acide aminé.

Un anti sérum albumine normale et un anti sérum albumine furent préparés chez le lapin.

L'immunoélectrophorèse du sérum total des patients bisalbuminémiques mit en évidence un arc de précipitation de l'albumine en forme "d'arc de Cupidon".

Après avoir séparé les deux fractions de la bisalbumine, celles-ci furent, avec une albumine normale, mises à diffuser contre les deux anti sérums. Les réactions obtenues avec les différentes albumines furent toutes identiques.

De cette série d'expériences, les auteurs purent conclure que la fraction lente, et la fraction normale de l'albumine n'avaient ni gagné, ni perdu de déterminants antigéniques.

* *
*

ETUDE GENETIQUE

-:-:-

Nous avons vu que le mode de transmission de ces variantes de l'albumine était du type autosomique codominant.

En 1968, BLUMBERG suggère de changer le terme de bisalbumine par celui d'alloalbumine ; ceci par analogie avec les allotypes déterminés sérologiquement tels les allotypes des immunoglobulines humaines (sous la dépendance des deux systèmes génétiques : Gm et Inv).

De plus, un tel terme peut s'appliquer à un homozygote pour un allèle variant, alors que, dans ce cas, le terme de bisalbumine est impropre.

On peut penser que la plupart ou la totalité des albumines variantes représentent une série d'allèles se trouvant au niveau du locus de l'albumine.

Des preuves directes pour prouver cette affirmation manquent, mais des preuves indirectes fournies par l'étude du linkage permettent de montrer qu'au moins trois de ces gènes sont des allèles.

Etude du linkage

COOKE, en 1961, a essayé sans succès de prouver la liaison du locus de l'albumine avec celui des groupes sanguins communs ou avec celui des protéines plasmatiques.

En 1966, WEITKAMP a pu prouver qu'il existait une liaison entre le locus structural de l'albumine et celui du "Group specific component" (Gc protein).

Cette étude fut faite dans deux familles qui possédaient une variante lente de l'albumine.

Parmi les quarante-deux sujets qui présentaient l'anomalie, un apparut comme étant un recombiné. Le taux de recombinaison estimé à 0,015 indique que les deux loci sont probablement très proches.

Il est donc possible d'envisager devant cette étroite liaison entre les deux protéines sériques que leurs gènes sont dérivés d'un même locus.

A la suite de travaux ultérieurs, on peut penser que les gènes déterminant au moins trois albumines variantes du type lent sont des allèles (WEITKAMP, 1967 - LAURELL et NILEHN, 1966).

* *
*

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

-:-:-

L'étude des résultats de la comparaison des cinquante albumines variantes faite par WEITKAMP en 1973 montre que les divers allotypes de l'albumine ne sont pas répartis au hasard dans le monde.

On peut en effet classer ces diverses albumines variantes en groupes ethniques distincts.

Ainsi, les variantes trouvées chez des Européens ou chez leurs descendants ne sont pas retrouvées ailleurs.

Il en est de même des albumines variantes isolées dans les populations indiennes de l'Amérique, des indigènes de Nouvelle-Guinée, et de celles décrites dans quelques familles indoues.

* *
*

ETUDE CHIMIQUE

-:-:-

Peu d'études chimiques de l'albumine variante ont été effectuées.

La seule étude faite le fut par GITLIN en 1960.

Il étudia la bisalbuminémie décrite en 1957-1958 par EARLE. Il s'agissait d'une variante lente.

Chaque fraction de l'albumine fut isolée puis subit une hydrolyse enzymatique par la chymotrypsine et par la trypsine. Les différents peptides ainsi obtenus furent séparés par électrophorèse et chromatographie.

L'allotype correspondant à l'albumine usuelle avait la même carte peptidique que l'albumine normale.

L'allotype lent (albumine supplémentaire),après l'hydrolyse par la chymotrypsine, montre un peptide supplémentaire, tandis que l'hydrolyse par la trypsine révélait la présence de deux peptides n'existant pas dans l'allotype usuel.

En conclusion de cette étude, il ressort qu'il existe probablement dans l'albumine variante un résidu lysine à la place d'un groupe carboxyl libre, ce qui réduit la charge et la mobilité de cette albumine.

§ §

§

- BISALBUMINEMIES TRANSITOIRES -

-:-:-

A côté de ces bisalbuminémies familiales sans pathologie associée, ont été décrites de façon moins fréquente des bisalbuminémies transitoires.

Ces bisalbuminémies sont donc caractérisées par :

- l'absence de notion familiale,
- leur survenue au cours d'un processus morbide nécessitant un traitement antibiotique à forte dose le plus souvent,
- leur caractère transitoire, la bisalbuminémie disparaissant à l'arrêt du traitement,
- et surtout par le fait qu'il s'agit <u>toujours</u> d'une variante rapide.

Cette constatation fut faite pour la première fois par ARVAN en 1963 ; les autres observations de bisalbuminémie transitoire l'ont été par GABL et HUBER en 1964, SANDOR en 1967, BECKELS et MICHAUX en 1970, GEMTOU en 1970 ; en 1973, en France, GUIBAUD publie douze cas de bisalbuminémie transitoire.

Ces douze bisalbuminémies transitoires survenaient chez des malades soumis à une antibiothérapie à forte dose. Les antibiotiques étaient du groupe de la pénicilline et étaient injectés par voie intra-veineuse.

L'étude électrophorétique montrait soit un dédoublement, soit un élargissement de la bande d'albumine.

Le caractère transitoire de ces bisalbuminémies était prouvé par le fait que, chez certains, un bilan électrophorétique normal était connu avant, et aussi par le fait que, chez les mêmes ou chez d'autres, la composante anormale disparaissait après cessation du traitement.

Il ne semble pas, comme le souligne ARVAN, que la survenue d'une bisalbuminémie d'origine médicamenteuse repose sur des bases génétiques. Par des études expérimentales in vitro, cet auteur a démontré que ce phénomène est lié à la concentration de la drogue dans le sérum et que la composante anormale est le résultat de la liaison de la substance chimique avec l'albumine.

L'addition à du sérum normal d'antibiotiques tels que : pénicilline G, céphalotine, méthicilline, entraîne un dédoublement de l'albumine, alors que la streptomycine, et la chlormycétine dans les mêmes conditions sont dépourvues d'effets. Dans le cas de la pénicilline par exemple, la fraction rapide de l'albumine devient apparente pour une concentration in vitro de 620 U/ml.

De plus, GUIBAUD souligne le fait que l'albumine anormale est toujours représentée par une fraction rapide et l'association fréquente à une hypoprotidémie.

En conclusion, cette anomalie biologique pose le problème général de la liaison des antibiotiques au support protéique.

§ §
§

- DISCUSSION -

-:-:-

La variante de l'albumine que nous présentons a été typée par FINE au Centre National de la Transfusion Sanguine.

En utilisant les systèmes électrophorétiques en gel d'amidon employés par WEITKAMP en 1973, il est possible de classer ces allotypes comme étant du type 4.

Fait important et en accord avec ce qui était prévisible, les cinq variantes de l'albumine migrent toutes de la même façon dans chaque système.

Une notion de fréquence nous est donnée par l'étude du nombre d'électrophorèses sur cellogel faites au Laboratoire de Chimie du Centre Hospitalier de La Rochelle.

Sur 13.000 électrophorèses, une famille a été dépistée. (Nous avons pris pour référence le début des électrophorèses sur cellogel car, comme l'a montré FINE en 1970, les électrophorèses sur papier dissocient mal les doubles albumines).

Les fréquences estimées des allotypes de l'albumine en Europe sont de :

Angleterre	0/12.000	COOKE and al, 1961
Norvège	0/950	EFREMOV et BRAEND, 1964
Finlande	0/2.632	MELARTIN, 1967
Italie	5/12.000	BENAZZI, 1968
France	7/10.000	FINE, 1970

Les autres critères des bisalbuminémies familiales sont retrouvés dans notre observation :

- transmission sur le mode autosomique codominant,
- pas de pathologie associée,
- pas de modifications à l'immuno-électrophorèse.

§ §
§

- CONCLUSIONS -

-:-:-

La bisalbuminémie familiale est une rare affection génétique.

Le premier cas fut décrit par SHEURLEN en 1955. SANDOR en 1965, FINE en 1970, découvrirent les premiers cas français.

Cette variation de l'albumine est caractérisée uniquement par la présence à l'électrophorèse des protides sanguins de deux bandes distinctes d'albumine. Une des bandes a une migration identique à celle de l'albumine normale, l'autre bande, correspondant à l'albumine variante, a une migration différente.

Dans la plupart des cas, l'albumine variante migre moins vite que l'albumine normale, mais il existe des cas où la migration est plus rapide.

Fait particulier, il n'existe aucun signe clinique associé.

Les études de masse effectuées surtout parmi les tribus indiennes de l'Amérique du Nord et parmi les indigènes de Nouvelle-Guinée ont permis d'étudier et de prouver le caractère génétique de cette anomalie.

La transmission est du type autosomique codominant.

Les hétérozygotes sont caractérisés par la présence de deux bandes distinctes d'albumine à l'électrophorèse.

Les homozygotes pour le trait ne présentent qu'une seule bande de migration, différente de celle de l'albumine normale.

C'est pourquoi il semble préférable de changer le terme de bisalbumine en celui d'allotypes de l'albumine, non seulement pour montrer son caractère génétique, mais aussi pour pouvoir s'appliquer aux homozygotes (le terme de bisalbumine étant dans ce cas impropre).

Les études sur la liaison du locus de l'albumine avec celui du Gc protein ont montré que les deux loci étaient trop proches, et qu'au moins trois variantes lentes de l'albumine étaient allèles.

Au point de vue immunologique, les variantes de l'albumine n'ont ni gagné, ni perdu, de composant antigénique.

Par comparaison des différences de mobilité électrophorétique dans des systèmes tampons différents, on peut (WEITKAMP, 1973) regrouper ces variantes de l'albumine en 23 (et même 24) classes.

De plus, ces différentes albumines peuvent se classer par groupes ethniques de façon bien définie.

La seule analyse chimique faite (GITLIN, 1961) a montré qu'il existait probablement dans l'albumine variante étudiée un résidu lysine à la place d'un groupe carboxyl libre.

A côté de ces bisalbuminémies familiales existent des bisalbuminémies transitoires induites semble-t-il par de fortes doses d'antibiotiques, faciles à distinguer des formes congénitales.

§ §
§

- BIBLIOGRAPHIE -

-:-:-

1 - ARENDS T.

Albumin Warao : New type of human alloalbuminemia.
Blood, 1969, 33, 414, 20

2 - ARVAN D.A., BLUMBERG B.S., MERLATIN L.

Transient bialbuminemia induced by drugs.
Clin. chim. acta, 1968, 22, 2, 211

3 - ADAMS M.S.

Genetic diversity in serum albumin
J. Med. Genet., 1966, 3, 198-202

4 - ADNER P.L., REDFORS A.

A family with two serum albumin fraction distinguistable at electrophoresis (bisalbuminemia).
Nord. Med., 1961, 65, 623-625

5 - ATAL P.M., MITAL V.P., KULSHRESTHA

Heteroginty of serum human albumine. Report of a case of bisalbuminemia.
Ind. J. Med. Sci., 1970, 12, 797

6 - BAISDEN R., CONN R.B., ANIDO V.

Heterogenity of human serum albumin. Report of two cases of bisalbuminemia.
Amer. J. Clin. Path., 1969, 51, 6, 760-764

7 - BELL, NICHOLSON, THOMPSON

Bisalbuminemia of the fast type with a homozygote.
Clin. Chim. Acta, 1967, 15, 247-252

8 - BLUMBERG B.S., MARTIN J.R., MERLATIN L.

Alloalbuminemia : albumine Naskapi in indians of the Ungave.
J.A.M.A., 1962, 263, 3, 180-185

9 - BOHLS S.W.

Manifestation of bisalbuminemia in serum and cerebro spinal fluid.
Dis. Nerv. System, 1966, 27, 727

10 - BAISDEN R.

Heterogeneity of human serum albumin. Report of two cases of bisalbuminemia.
Amer. J. Clin. Path., 1969, 51, 760

11 - BONAZZI L.

On a rare genetic variation of plasma albumin : bisalbuminemia.
Clin. Chim. Acta, 1968, 20, 2, 362-363

12 - BONAZZI L.

On an unusual genetic variation of plasmatic albumin : bisalbuminemia.
Minerva Med., 1968, 59, 4528

13 - BOWERS Kl.

Bisalbumin : a fast moving variant.
Amer. J. Med. Technol., 1971, 37, 415

14 - BRAEND M., EFREMOV, FAGERHOL, HARTMAN

Albumin and transferrin variants in Norvegians.
Hereditas, 1965, 53, 137-142

15 - CAMELLA G.

On a case of bisalbuminemia : rare genetic variation of human albumin.
Fracastoro, 1971, 64, 242

16 - COOKE, CLEGHORN, LOCKEY

Two new families with bisalbuminemia, an examination of possible links with other genetically controled variants.
Biochem. J., 1961, 81, 3, 398-408

17 - DAGENAIS, PERCUSSON, BOUZIANE

Bisalbuminémie congénitale.
Semaine Hôp. (Ann. Péd.), 1970, 46, 1, 58/P-60/P

18 - DRACHMANN, HARBOE, SVENDSEN, JOHNSEN

Bis or paralbumine : a genetic alteration in plasma albumine.
Danish Med. Bull., 1965, 12, 74-79

19 - EARLE D.P., HUTT M.P., SCHMID K., GITLIN D.

Observations on double albumine : a genetically transmitted serum protein anomaly.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 8, 1412-1420

20 - EFFREMOR G., BRAEND M.

Serum albumin in man, polymorphism.
Science, 1964, 146, 1679-1680

21 - EMANUELLI G., MONNI A.

Bisalbuminemia of the fast type, observations about a new family.
Acta Haemat., 1970, 44, 4, 246-250

22 - BECKELS R., MICHAUX J.L.

Bisalbuminémie acquise.
Soc. belge de Pédiatrie, Réunion de Louvain, 24 mai 1970.

23 - FATEH-MOGHADAM A., EISENBURG J., LAMERZ R.

Alloalbuminemie.
Klin. Wschr., 1969, 47, 18, 976-984

24 - FINE J.M.

Allotypes de l'albumine humaine : étude de huit cas de bisalbuminémies observées en France.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol., 1970, 15, 113-118

25 - FRANGLEN G., MARTIN N.H., HARGREAVES T., SMITH M.J., WILLIAMS S.I.

Bisalbuminemia. A hereditary albumin abnormality.
Lancet, 1960, 1, 7119, 307-308

26 - FUKUNAGA F.H., GLOBER G.A.

Serum albumin polymorphism : bisalbuminemia in Hawaï Japonese.
Amer. J. Clin. Path., 1973, 60, 6, 867-870

27 - GABL F., HUBER E.G.

Double albumine passagère non héréditaire.
Ann. Paediat. (Basel), 1964, 202, 81

28 - GENTOU C., SAUVEZIE B., RAMPON S.

Aspects biologiques et cliniques de l'association albumine pénicillines. Compte rendu des Journées scientifiques de la Soc. Biol. Clin. - Clermont-Ferrand.
Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 91

29 - GIBLETT

Genetic markers in human blood. 1969

30 - GITLIN D., SCHMID K., EARLE D.P., GIVELBER H.

Observations on double albuminemia, a peptide difference between two genetically determined human serum albumin.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 820-827

31 - SUIBAUD S., BOLOT J.F., ARNAUD P.

Bisalbuminemie transitoire chez douze malades soumis à une forte dose d'antibiotiques.
Path. Biol., 1973, 21, 7, 707-711

32 - HOSTY T.A., CAPUTO M.J., HOLLENBECK M.

Bisalbuminemia associated with albumin dye binding defect.
Clin. Chim. Acta, 1972, 36, 2, 579-580

33 - ILQUIERDO J.M., SOTORRIO P., DOWDING B., TARHOXY AL.

Bisalbuminemia in a spanish family, characterization of the albumin variant.
J. Clin.Path., 1971, 24, 6, 515-517

34 - KAWAMURA K.

Congenital abnormalities of serum proteins.
Saishin Igaku, 1969, 24, 1187-1195

35 - KIRDT H.

On another family with bisalbuminemia.
Med. Welt., 1966, 43, 23, 378

36 - KIEDEL

L'albuminémie double, une nouvelle anomalie protéinémique héréditaire.
BLUT, 1957, 3, 129-134

37 - LAU T.S., SUNDERMAN F.W.

Albumin Cartago, a new slow moving alloalbumin.
Am. J. Path., 1972, 57, 2, 247-251

38 - LAURREL C.B., NILEHN

A new type of inhered serum albumin anomaly.
J. Clin. Invest., 1968, 45, 12, 1935-1945

39 - MARGNI R.A., REED E.E., ACERBO E.

Immunochemical and genetic studies in two bisalbuminemic families.
Clin. Chim. Acta, 1970, 29, 2, 219-225

40 - MARTIN J.P., LEGUEULT L.C.

Another example of slow albumin allotype.
Humangenetik, 1971, 13, 4, 320-327

41 - MEIERS H.G.

Demonstration of bisalbuminemias : comparison of different methods.
Dtsch. Med. Wochenschr., 1967, 98, 210-213

42 - MELARTIN L.

Albumin polymorphism in man. Studies on albumin variants in north american native populations.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. Supp., 1967, 191, 1-50

43 - MELARTIN L., BLUMBERG B.S.

Albumin Naskapi, a new variant of serum albumin.
Science, 1966, 153, 1664-1666

44 - MELARTIN L., BLUMBERG B.S.

Inherited variants of human serum albumin.
Clin. Res., 1966, 14, 482

45 - MIKULSKA T., MIKULSKI P., ROGULSKI J.

Observation on a new family showing bisalbuminemia of the slow type.
J. Clin. Path., 1972, 25, 10, 856-862

46 - NONNSTIEL H.S., BECHT T., SCHWICK G.

Untersuchungen über die hereditâre doppel albuminamie.
Folia Haematol., 1960, 4, 4, 385-402

47 - NONNSTIEL H.J., BECHT T.

Transmission héréditaire d'une scission de l'albumine dans le diagramme électrophorétique.
Klin. Wschr., 1957, 35, 13, 689

48 - OKITA M.

Two families with double albuminemia.
J. Jap. Soc. Fintern. Med., 1970, 59, 438-448

49 - OSATINSKY R.

Bisalbuminemia : study in subjects of two families.
Rev. Clin. Esp., 1973, 128, 408-418

50 - OTT H.

Bisalbuminemia in Stuggart.
Dtsch. Med. Wochenschr., 1973, 98, 1941-1946

51 - OTT H., SANDKUHLER S., FREINAUER B.

Homozygote alloalbuminemia B.
Klin. Wschr., 1973, 51, 625-626

52 - PAYNE R.B., DICKINSON

Immunochimical studies on bisalbuminemia.
Nature, 1967, 215, 5100, 536-537

53 - PORTA F.

Alloalbuminemia of the slow type.
Minerva Medica, 1972, 63, 1316-1318

54 - PORTA F.

Variants of serum albumin in 22 families compared by mean of electrophoresis.
Boll. Ist. Sieroter., 1973, 52, 77-84

55 - REINSKAY T.

Bisalbuminemia as evidence in a case of disputed paternity.
Acta Gent. Statist. Med., 1968, 18, 3, 271-276

56 - ROLINSON G.N., SUTHERLAND R.

The binding of antibiotics to serum proteins.
Brit. J. Pharmacol., 1965, 25, 638

57 - ROSE

A human serum albumin variant (bisalbuminemia), occurance and heredity in a family (area of Berlin).
Humangenetik, 1971, 11, 2, 132-138

58 - SANDOR G., MARTIN L., MARTIN R.

Bisalbuminémie transitoire liée à un processus morbide.
C.R. Soc. Biol., 1967, 161, 1, 78-82

59 - SANDOR et al.
A new bisalbuminaemic family.
Nature, London, 1965, 208, 1222

60 - SARCIONE E.J., AUNGST C.W.

Studies in bisalbuminaemia binding, properties of the two albumines.
Blood, 1962, 20, 156-164

61 - SARCIONE E.J., AUNGST C.W.

Bisalbuminemia associated with albumin thyroxine binding defect.
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 2, 297-298

62 - SCHEURLEN P.G.

Uber serumweirsveranderungen beim diabetes mellitus.
Klin. Wochenschr., 1955, 33, 198-205

63 - SECCHI

Characterisation of albumin esterase in a bisalbumine miae serum.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1964, Suppl. 2071-3

64 - SEELIG H.P., SEELIG R.

Familiäre dialbuminamie von langsam wandersden typ.
Klin. Wschr, 1968, 46, 10, 555-556

65 - SHASHATY

Acquired bisalbuminemia with hyperamylasemia.
Am. J. Dig. Dis., 1972, 17, 5967

66 - TARNOKY A.L., DOWDING B., LAKIN A.L.

Eight types of bisalbuminaemia.
Nature, 1970, 225, 5234, 742-743

67 - TARNOKY A.L., LESTAS N.N.

A new type of bisalbuminaemia.
Clin. Chim. Acta, 1964, 9, 6, 551-558

68 - TARNOKY A.L., DOWDING B.

Albumin Kashmir : a new variant and its behaviour on routine analysis.
Clin. Chim. Acta, 1969, 26, 3, 455-458

69 - TSCHAMKON I.

Observations on the albumin fraction in the serum cerebro spinal fluid and urine of a new family.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 71, 9, 235-7

70 - VOLMIKINATHAN K.

A variant albumin in an indian family.
Indian J. Biochem. Biophys., 73, 10, 135-6

71 - WIELS B.S.

On the presence of two albumins in certain normal human sera and its genetic determination.
Clin. Chim. Acta, 1960, 5, 3, 443-445

72 - WIEME R.J.

On the occurance of different types in genetically determined bicalbuminaemia.
Proc. 9th Coll. Protides Biol. fluids. (Bruges 1961) 1962, 222-224

73 - WEITKAMP L.R.

Genetic linkage between structural laci for albumin and group specific component.
Amer. J. Hum. Genet., 1966, 18, 6, 559-571

74 - WEITKAMP L.R., CHAGHAN N.A.

Albumin Maker a new variant of human serum albumin.
Nature, 1968, 217, 5130, 759-760

75 - WEITKAMP L.R., RUCKNAGEL D.L.

Genetic studies on an albumin variant in a chippewa family.
(1967, en prép.)

76 - WEITKAMP L.R.

The contribution of variations in serum albumine to the characterization of human populations.
Israel Med. J. Sci., 1973

77 - WEITKAMP L.R., NEEL J.V.

The genetic structure of a tribal population, the Yanomama Indians. IV Eleven erythrocyte enzymes and summary of protein variants.
Ann. Hum. Genet., 1972, 35, 433

78 - WEITKAMP L.R., SALZANO F.M., NEEL J.V., PORTA F., GEERDINK R.A., TARNOKY A.L.

Human serum albumin : twenty-three genetic variants and their population distribution.
Ann. Hum. Genet., 1973, 36, 381

79 - WEITKAMP L.R., SKREFFLER D.C., SAAVE J.

Serum albumin variants in New Guinea indigenes.
Vox. sang, 1969, 17, 237

80 - WEITKAMP L.R., MAC DERMID E.M., NEEL I.V., FINE J.M., PETRINI C., BONAZZI L., ORTAL V., PORTA F., TAMIS R., HARRIS D.J., PETERS T., RUFFINI G., JOHNSTON E.

Additional data on the population distribution of human serum albumin genes ; three new variants.
Ann. Hum. Genet., 1973, 37, 219

81 - WILLIAMS D.I.

Bisalbuminaemia with curious acrocyanotic skin changes two cases.
Proc. Royal Soc. Med., 1960, 53, 7, 566-567

82 - WOOLFLI

Gene expression in heterozygotes.
Nature, 1962, 194, 4828, 609-610

§ §
§

Vu le Président de Thèse,

Vu le Doyen de la Faculté,

Vu et permis d'imprimer,
Le Président de l'Université,